

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

820

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre FRESNEL

Né le 6 Mars 1911, à Evreux (Eure)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES TRAITEMENTS ACTUELS
DE LA MALADIE D'ADDISON

Président : M. TANON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153313_0093

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre FRESNEL

Né le 6 Mars 1911, à Evreux (Eure)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES TRAITEMENTS ACTUELS
DE LA MALADIE D'ADDISON

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	{ LOEPER. CARNOT CLERC. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEREBOULLET.
Clinique des maladies du système nerveux	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies infectieuses	H. CLAUDE.
Clinique chirurgicale	GOUGEROT.
Clinique ophtalmologique	GUILLAIN.
Clinique urologique	LEMIERRE.
Clinique d'accouchements	{ CUNÉO. GOSSET. GRÉGOIRE. LENORMANT.
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	TERRIEN.
Clinique thérapeutique chirurgicale	MARION.
Clinique propédeutique	BRINDEAU.
Clinique de la Tuberculose	COUVELAIRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	JEANNIN.
Cardiologie clinique	MOCQUOT.
Professeurs sans chaire	{ OMBRÉDANNE. RATHERY. LEMAITRE. Pierre DUVAL. SERGENT. BEZANÇON. MATHIEU. LAUBRY. HOVELACQUE. MULON. OLIVIER. VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GAYET. Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie
 MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR - VALLERY - RADOT		VELTER	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	
LE LORIER.....	
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA CHÈRE MÉMOIRE DE TOUS LES MIENS

ET EN PARTICULIER

A CELLES DE MON ONCLE : CHARLES VIVIER

ET DE MON COUSIN

LE DOCTEUR ANDRÉ FRESNEL

MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FILS PIERRE-LOUIS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS TANON

Professeur à la Faculté de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre vive gratitude pour la bienveillance qu'il
n'a cessé de nous témoigner au cours de notre
internat et pour l'honneur qu'il nous a fait en
voulant bien accepter la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE BARIÉTY

Médecin des Hôpitaux de Paris
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

*Il a été notre premier maître. Sa bienveillante
amitié nous a suivis, guidés et soutenus pendant
des années. Qu'il nous permette de lui exprimer
ici notre très vive et très respectueuse affection.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS PELLISSIER

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Médecin de la Cité Universitaire

*Au cours de nos longues matinées au Dispensaire
Léon Bourgeois, il nous a merveilleusement
enseigné ce que devait être, humainement et cliniquement,
notre tâche. Des souvenirs plus intimes
encore nous lient à lui. Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de notre très fidèle affection.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ LEMAIRE

Médecin des Hôpitaux de Paris
Professeur agrégé à la Faculté

En témoignage de vive gratitude.

A NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES ACHARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE
MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN TROISIER
MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS CHEVRIER
MONSIEUR LE DOCTEUR B. WEILL-HALLÉ
MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LÉPER
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ET, EN PARTICULIER,
MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

Professeur à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Hérold

*Nous avons eu l'honneur d'être son élève lorsque
nous préparions le Diplôme de Bactériologie.
Qu'il nous permette de lui exprimer notre pro-
fonde et respectueuse admiration.*

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI BONNET

Chef des Travaux de Bactériologie à la Faculté

En témoignage de vive gratitude.

A NOS MAÎTRES
DE L'HÔPITAL DÉPARTEMENTAL
DE LA SEINE

MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND FRANÇOIS

Chirurgien de l'Hôpital
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Nous le prions d'agréer l'expression de notre
gratitude pour les conseils qu'il n'a cessé de nous
prodiguer au cours de notre internat dans son
service.*

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE LASNIER

Médecin de l'Hôpital

*Notre internat dans son service nous a été des
plus profitables.*

MONSIEUR LE DOCTEUR ALBERT PELLETIER

Chef du service d'urologie de l'Hôpital

*Qu'il nous permette de lui exprimer notre vive
admiration et notre très respectueuse amitié.*

MONSIEUR LE DOCTEUR J.-A. HUET

Electro-Radiologiste de l'Hôpital

*Dont l'enseignement nous a été si précieux.
Qu'il soit très vivement remercié de la bienveillance
qu'il n'a cessé de nous témoigner.*

A NOS CHERS CONFÉRENCIERS

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ BOSQUET

MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE BERNARD

*En témoignage de reconnaissance et de très
fidèle amitié.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR E.-A. SIGAUD

*Nous avons été pendant un an son assistant
et nous avons retiré de cette collaboration le
plus grand profit. En toute amitié.*

A NOS AMIS LES DOCTEURS

JACQUES VIENNE, WILSON, GRUCHET, RENÉ
BRÉVILLE, PELLIZZA, ROBERT BOURROU-
LEC, RENÉ CASALIS, PIERRE ROUZAUD

A NOS CAMARADES DE LA SALLE DE GARDE

ET EN PARTICULIER A NOS AMIS

CHARLES CHAUMEAU ET RENÉ DONNÈVE

INTRODUCTION

La thérapeutique endocrinienne est sans aucun doute, celle qui a marqué dans ces dernières années les plus grands progrès. La pathologie hypophysaire par exemple est en perpétuel remaniement ; la découverte des hormones stimulantes des fonctions génitales a marqué également une étape importante dans l'étude des glandes endocrines. Mais peut-être le fait le plus saisissant a été encore l'isolement de l'hormone cortico surrénale, isolement qui a modifié dans des proportions considérables le pronostic de la maladie d'Addison.

Ce traitement véritablement héroïque, dont les résultats sont remarquables et constants a malheureusement un désavantage énorme : son prix prohibitif enlève la possibilité de l'utiliser de façon courante. Disons tout de suite que l'utilisation des extraits totaux peut donner des résultats assez analogues à ceux des extraits corticaux.

Aussi s'est-on efforcé de tous les côtés de trouver d'autres thérapeutiques de la maladie d'Addison. C'est à RIVOIRE que revient le mérite d'avoir le premier insisté sur les deux autres traitements actuels

de cette maladie : la thérapeutique par la Cystéine et la thérapeutique par le Chlorure de Sodium. Ces deux traitements nouveaux ne constituent pas une médication « adjuvante » mais un véritable traitement de fond de la maladie d'Addison.

Les observations de maladie d'Addison traitée par l'hormone corticale sont déjà nombreuses, tout le monde est d'accord sur l'efficacité et les résultats constants de cette thérapeutique. Aussi nous bornerons-nous, après une étude de l'hormone corticale, à reproduire quelques observations saisissantes.

Les publications de cas traités par la cystéine et le NaCl sont plus rares ; aussi voudrions-nous, après avoir étudié les bases physiologiques de ces méthodes ainsi que les observations publiées, voir les conclusions générales qui s'en dégagent.

Au cours de ce travail, on nous permettra de citer une observation prise par nous-même dans le service de notre Maître le Docteur Maurice LASNIER, à l'Hôpital départemental de la Seine, chez une malade atteinte de maladie d'Addison. Nous avons mis en œuvre le triple traitement « extrait cortico surrenal-cystéine, chlorure de sodium ». Nous en avons obtenu les meilleurs résultats.

MALADIE D'ADDISON

Aperçu clinique

Cette maladie se caractérise au point de vue clinique par une mélanodermie diffuse, de l'asthénie, des troubles digestifs et des douleurs ; au point physio-pathologique c'est une insuffisance surrénale lente ; enfin au point de vue anatomique on trouve dans la grande majorité des cas des lésions tuberculeuses des deux capsules surrénales.

Le début, est progressif et insidieux, marqué soit par de l'asthénie avec hypotension artérielle soit par des troubles digestifs. On n'a le droit de porter le diagnostic de maladie d'Addison que lorsqu'est apparue la mélanodermie.

La mélanodermie prédomine sur les régions découvertes et sur les régions normalement pigmentées. Elle est constituée par un pointillé noirâtre qui se détache sur un fond jaune sale. A une période avancée de la maladie elle envahit les muqueuses.

L'asthénie est à la fois physique et psychique. L'apathie, la somnolence, l'indifférence, la lenteur

des mouvements peuvent à leur degré extrême aboutir à un véritable coma. Cette asthénie s'accompagne d'une forte diminution de la force musculaire au dynamomètre.

Les troubles digestifs sont intenses : anorexie, vomissements alimentaires et bilieux, constipation, sont de règle.

Les douleurs enfin sont souvent des sources d'erreur de diagnostic. Elles ont en effet des sièges atypiques : elles peuvent être abdominales, mais peuvent aussi siéger au niveau du thorax, des membres, au niveau des lombes. Elles s'exagèrent par la fatigue et les efforts.

L'examen physique va montrer trois symptômes :

- l'hypotension artérielle,
- la tachycardie,
- la ligne blanche surrénale.

L'hypotension artérielle porte sur la maxima et la minima, avec oscillations faibles et petite différentielle. Elle est exagérée par la fatigue.

La tachycardie est fréquente, déclenchée par la moindre fatigue.

La ligne blanche surrénale de SERGENT n'a de valeur que si elle est associée aux autres symptômes de la maladie.

Les examens humoraux ont acquis dans ces dernières années un intérêt considérable ; c'est leur étude qui a conduit à la découverte de deux thérapeutiques nouvelles de la maladie d'Addison : la cystéine et le Chlorure de Sodium.

L'examen du sang montre l'abaissement de la glycémie, abaissement en général léger ; l'augmentation de l'azote non protéique et l'hypochlorémie. Ce dernier symptôme est à la base de la thérapeutique par la rechloruration.

Enfin il est intéressant de signaler que la cystéine et le glutathion ne sont en rien modifiés.

Enfin deux autres examens peuvent être pratiqués :

Une mesure du métabolisme basal qui est presque toujours diminué au cours de la maladie d'Addison. C'est une diminution en général légère, de 10-20 %.

Une radiographie des capsules surrénales ; en effet, dans certains cas de maladie d'Addison on peut observer des images radiologiques assez nettes : soit une ombre surrénale, soit de véritables calcifications intraglandulaires.

L'ÉVOLUTION est lente et progressive, ou au contraire se fait par poussées successives. Non traitée, la terminaison est toujours fatale ; soit mort lente dans la cachexie progressive — soit mort rapide par une poussée terminale d'insuffisance surrénale aiguë, survenant à l'occasion de fatigues, d'un traumatisme, d'une infection légère, etc. Enfin il n'est pas rare d'observer la mort subite ou foudroyante par syncope brusque.

Parmi les *formes cliniques* de la maladie d'Addison, nous n'insisterons pas sur les formes symptomatiques :

- forme mélanodermique avec asthénie tardive,
- forme asthénique ou gastro-intestinale,
- forme fruste sans mélanodermie — cette forme ne rentre d'ailleurs pas dans le cadre de la maladie d'Addison.

Plus intéressantes sont les *formes étiologiques* et nous insisterons surtout sur deux :

a) *la forme de l'enfant* : elle débute par des troubles digestifs ; la pigmentation est peu marquée ; l'évolution se fait rapidement vers la mort au cours d'une crise convulsive.

b) *la forme secondaire à une tuberculose avérée* : c'est l'Addisonisme.

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL de la maladie d'Addison ne peut guère causer de difficultés qu'à la phase initiale.

La mélanodermie peut faire discuter les autres mélanodermies :

- syphilitique,
- arsénicale,
- pellagreuse,
- la pigmentation des vagabonds,
- la mélanodermie des cirrhoses pigmentaires.

L'asthénie peut faire penser à une tuberculose pulmonaire commençante ; à un cancer ; à une leucémie.

Enfin, à la suite d'une mort subite, le médecin légiste peut être amené à porter le diagnostic de maladie d'Addison.

Le traitement par l'hormone corticale

Ce sont STEWART et ROGOFF qui réussirent les premiers à isoler l'hormone cortico-surrénale en 1928 et qui modifièrent par conséquent dans des proportions considérables le pronostic de la maladie d'Addison.

En effet jusque-là tous les traitements essayés restaient sans résultat : l'échec de l'adrénaline a depuis longtemps démontré que la lésion n'était pas dans la médullaire, mais dans la corticale ; de même, les ablations partielles de surrénale avaient montré que la mort survenait, non pas après ablation de la médullaire mais seulement après ablation de la substance corticale.

Les transplantations de tissu cortical chez des animaux surrénalectomisés, tentées par JAFFÉ furent suivies d'une certaine prolongation de la vie. Cet essai fut le point de départ de nouvelles recherches dont l'aboutissant fut la préparation de l'hormone cortico-surrénale.

I. — PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DE L'HORMONE CORTICAL

Le caractère majeur de cette hormone est évidemment, d'empêcher la mort des animaux décapsulés. Une injection journalière d'un cent. cube d'extrait

par kilo d'animal conserve ceux-ci indéfiniment en bonne santé. La cessation des injections amène des accidents d'insuffisance surrénale grave ; mais fait important : ces accidents surviennent moins rapidement que chez les animaux décapsulés mais qui n'ont reçu aucun traitement.

Un chat décapsulé meurt 7-8 jours après l'opération.

Un chat décapsulé et traité, ne meurt que vingt jours après l'arrêt du traitement. Il s'agirait là pour RIVOIRE d'une suppléance endocrinienne établie pendant la durée du traitement.

L'injection d'hormone corticale agit, même pratiquée *in extremis*, c'est-à-dire au moment où sont apparus les grands accidents d'insuffisance surrénale. On voit alors très rapidement l'animal reprendre sa vie normale.

Mécanisme de l'action de l'hormone corticale. — Pour l'expliquer, on en est réduit à des hypothèses car on ne sait pas de quoi meurent les animaux surrénalectomisés. Toutes les hypothèses émises ne sont basées que sur l'étude des modifications humorales qu'on observe au cours de la grande insuffisance surrénale.

Ainsi nous étudierons successivement :

- l'action sur la composition chimique du sang,
- l'action sur le métabolisme calorique,
- l'action antitoxique,
- l'action sur le métabolisme du soufre,

- l'action génitale,
- l'action sur les glandes endocrines.

A) *Action sur la composition chimique du sang*

On sait que l'injection d'extraits corticaux empêche l'apparition d'un certain nombre de modifications humorales qu'on voit chez les animaux décapsulés, à savoir :

- la diminution de la réserve alcaline,
- l'augmentation de l'azote non protéique,
- l'hypoglycémie et l'hypochlorémie,
- l'augmentation considérable du potassium ionisé.

Peut-être ce dernier trouble serait-il suffisant pour expliquer la mort des insuffisants surrénaux, le potassium ionisé étant d'une très forte toxicité.

B) *Action sur le métabolisme calorique*

L'abaissement du métabolisme basal est de règle chez les animaux décapsulés. L'administration des extraits corticaux remonte ce métabolisme de 10-20 % au dessus de la normale. SWINGLE et PFIFFNER ont montré que la glande thyroïde ne jouait aucun rôle dans ces modifications de métabolisme.

Ces faits expliquent la résistance plus grande aux infections des animaux traités par l'extrait cortical.

C) *Action antitoxique*

Chez le rat traité par l'extrait cortical la dose mortelle de vaccin antityphique est 10 fois plus forte que

chez le rat normal. C'est une constatation fréquente chez les addisoniens, dont on connaît la grande sensibilité pour les substances toxiques.

D) *Action sur le métabolisme du soufre*

LOEPER, DECOURT, GARCIN, puis BLANCHETIÈRE, BINET, ARNAUDET ont montré que la surrénale avait également comme fonction de former au dépens des corps aminés du sang le glutathion. L'ablation des surrénales déterminerait des troubles considérables du métabolisme normal du soufre, dont la principale conséquence serait la pigmentation des addisoniens qui diminue lorsqu'on leur administre des extraits corticaux.

E) *Action génitale*

Cette action qui semble certes exister est extrêmement difficile à interpréter. On connaît les troubles génitaux au cours des tumeurs cortico surrénales : macrogénitosomie — puberté précoce — hermaphrodisme. Mais expérimentalement on n'a jamais pu réaliser des modifications génitales par administration d'extrait cortical. On sait d'ailleurs que l'hypophyse n'est peut être pas sans jouer un rôle sur ces troubles qui sont constants au cours de l'adénome basophile.

F) *Action sur les glandes endocrines*

Ici encore on ne peut invoquer que quelques faits expérimentaux ou d'observation clinique sans vou-

loir tirer des conclusions générales. SWINGLE et PRIFNER ont constaté à l'autopsie des chats morts après un traitement prolongé par l'extrait surrénal une augmentation nette du volume du thymus. On sait d'autre part que l'ablation du thymus détermine chez l'animal jeune une fatigabilité musculaire et une hypersensibilité aux toxines analogue à celle de l'insuffisance surrénale. — Enfin, on peut observer au cours de l'insuffisance surrénale une hypertrophie du corps thyroïde ; certains auteurs sont allés jusqu'à proposer une théorie surrénalienne de la maladie de Basedow.

II. — PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

Au point de vue chimique, l'hormone corticale se rapproche de la folliculine, de la lutéïne, de l'hormone testiculaire. Elle est relativement stable et résiste longtemps à l'ébullition ; les acides faibles ne la détruisent pas. L'hormone corticale n'a aucune action en présence des réactifs du Biuret, à la Ninhydrine, de LIEBERMAN. Par contre la réaction de MILLON et la réaction Xanthoprotéique sont positives.

III. — PRÉPARATION

Les nombreuses méthodes actuelles ont toutes le gros désavantage de nécessiter des quantités énormes de tissu surrénal. Voici la technique de KYENDALL :

il libère l'adrénaline des solutions étherées d'extrait surrénal ; il ajoute au résidu de l'acétone à 60 % ; cette solution est desséchée et l'extrait sec dissous dans de l'eau distillée ; il ajoute ensuite de l'hydroxyde d'Ammonium et du NaCl.

La solution étherée contient l'hormone presque pure que l'on peut cristalliser en saturant par SO^2 une solution aqueuse contenant du bisulfite de soude.

IV. — INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

C'est dans les phases d'aggravation de la maladie d'Addison, au cours des crises d'insuffisance surrénale que l'hormone corticale a une action particulièrement nette. Au cours des accalmies ce traitement n'est pas indispensable aussi en raison de son prix élevé, peut-on l'utiliser seulement lorsque le sujet accuse une diminution nette des forces et de l'appétit.

Elle doit également être utilisée de façon formelle lors des infections, des intoxications et des interventions chirurgicales. Sa posologie est variable suivant les malades. En moyenne en pleine crise d'insuffisance surrénale on peut injecter par voie veineuse 10-20 centimètres cubes et répéter l'injection plusieurs fois par jour jusqu'à ce que le malade sorte du coma. Ensuite on peut diminuer la dose et rester à 2-5 centimètres cubes par jour.

Ce traitement héroïque et qui donne de si brillants résultats au cours de la maladie d'Addison présente malheureusement quelques difficultés : le coût prohibitif d'un traitement prolongé par les extraits corticaux ; la diminution de la sensibilité des malades à l'extrait cortical, ce qui nécessite des doses de plus en plus importantes d'extrait ; la théorie de COLLIP sur les anti-hormones expliquerait cette « cortico-résistance » ; cette théorie d'ailleurs est très discutée et certains auteurs pensent que la cortico-résistance n'est que la conséquence de la purification insuffisante des extraits surrénaux actuellement utilisés en clinique.

C'est pour ces multiples raisons que beaucoup de médecins emploient l'extrait surrénal total, beaucoup plus facile à obtenir et beaucoup moins onéreux pour le malade.

V. — INCIDENTS ET RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

Dans un certain nombre d'observations on signale cependant lors de l'administration d'extraits corticaux l'apparition de véritables chocs caractérisés par de la fièvre, des frissons et des vomissements. Pour de GENNES, ce choc serait une réaction banale due à l'introduction intra-veineuse de protéines étrangères. D'ailleurs — fait curieux — malgré la fragilité des addisoniens ce choc est toujours bien toléré par les malades.

Les résultats du traitement par les extraits corticaux bien que relativement favorable dans un très grand nombre de cas, ont pu parfois être décevants. S'agit-il, dans ces cas de cortico résistance ou la maladie fait-elle des progrès tellement importants que toute thérapeutique devient inefficace ? Des faits de cet ordre, ont été signalés par de GENNES, SERGENT, CAROLI.

Enfin, avant de déterminer l'étude du traitement par l'hormone corticale, nous voudrions rappeler que vu son prix prohibitif et la difficulté de s'en procurer, elle peut être remplacée : soit par l'administration de glande surrénale fraîche (observations de Sergent et de APERT) soit par l'administration d'extraits surrénaux totaux à *forte dose* et qui peuvent être prescrits par voie buccale (0 gr. 90, 1 gr. 50 par jour).

Le traitement par le chlorure de sodium

Le traitement de la maladie d'Addison par le NaCl semble actuellement acquérir une importance considérable. Le premier cas en France fut publié par RIVOIRE en 1931. Il s'agissait d'une addisonienne qui souffrait de troubles digestifs intenses, chez laquelle on avait constaté une hypochlorémie nette et qui fut considérablement améliorée en quelques jours par des injections intraveineuses de sérum salé hyper-

tonique et par l'ingestion de fortes doses de Chlorure de Sodium. — Des cas analogues furent ensuite publiés par LOEB, puis par HARROP, WEINSTEIN, SOFFER et TRESCHER, par MARANON, COLLARO et JIMENAS, par RIVOIRE, BOISSEAU, DESTREES et LUIGI, etc., etc...

FAITS EXPÉRIMENTAUX

1) Les expériences de BAUMANN et KURLAND ont montré que dans le sang des lapins surrénalectomisés il y avait une diminution du Chlore (jusqu'à 9 %) et du Sodium (jusqu'à 15 %). Par contre, on notait une augmentation du Potassium et du Magnésium.

2) Chez le chien la surrénalectomie diminue considérablement le Chlore et le Sodium sanguins ; l'excrétion urinaire de ces deux éléments est par contre abondante. HARROP, SOFFER, ELLSWORTH, TRESCHER, ont signalé en outre une augmentation du potassium, du calcium et du magnésium, de l'hémoglobine, de l'urée et de l'azote non protéique.

3) Enfin chez le chat, l'ablation des surrénales donne des résultats analogues ; on a signalé enfin une diminution de la réserve alcaline et de l'hypoglycémie (ZWEMER et SULLIVAN).

4) Les animaux surrénalectomisés peuvent survivre de 5 à 15 jours en recevant pour tout traitement 50 centimètres cubes de sérum salé par jour. Il faut d'ailleurs remarquer que ce même résultat

peut être obtenu en remplaçant le Chlorure de Sodium par l'acétate de soude, ce qui montre que c'est bien le sodium et non pas le Chlore qui est l'élément essentiel.

AU COURS DE LA MALADIE D'ADDISON

Les mêmes modifications humorales que celles des animaux surrénalectomisés s'observent au cours de la maladie d'Addison. LOEB a signalé que le sérum sanguin de ses malades contenait 109, 131 et 108 milli-molécules de sodium par litre au lieu de 138, chiffre normal. Dans les cas publiés par MARANON, COLLARO et JIMENA la diminution du Sodium est moindre. — Chez les addisoniens l'administration de NaCl par n'importe quelle voie amène un soulagement considérable de l'asthénie et des troubles digestifs. De plus on a noté que l'administration de sel, permettait de diminuer la dose d'hormone cortico-surrénale. — Enfin dès qu'on supprime le sel du régime des addisoniens, les symptômes s'aggravent de façon nette.

TECHNIQUE DE LA MÉTHODE

« Médication de fond de la maladie d'Addison » pour RIVOIRE, « médication auxiliaire » pour MARANON, le NaCl est indiqué dans tous les cas d'insuffisance surrénale aussi bien pendant les périodes d'accalmie qu'au cours des crises.

La dose nécessaire est toujours forte. En moyenne il faut donner 10 grammes de NaCl par jour.

— On peut le prescrire en cachets, qui sont en général bien tolérés, surtout si on les donne avec du lait.

Lorsque le traitement buccal est insuffisant on peut y adjoindre les injections de sérum salé, soit isotonique, soit hypertonique (qui permet de faire des quantités moindres).

Ce traitement est en règle bien supporté ; le seul danger — transitoire toujours d'ailleurs — est l'apparition d'œdèmes périphériques ou viscéraux. Ces œdèmes cèdent rapidement dès qu'on arrête le traitement. La seule contre-indication est par conséquent l'insuffisance rénale ; on sait que celle-ci est rarement associée à la maladie d'Addison. Quant à la prétendue aggravation des lésions tuberculeuses causales par le sel, elle semble inexistante.

Nous pouvons donc conclure avec RIVOIRE en disant que : « Le régime hypersalé transforme littéralement la vie des addisoniens ; il fait disparaître les troubles digestifs et les douleurs abdominales, diminue l'asthénie et l'hypotension artérielle, et permet à ces malades une existence presque normale. Il n'empêche pas cependant l'apparition de crises d'insuffisance surrénale ; mais lorsque celles-ci surviennent, elles cèdent à de faibles doses d'hormone corticale.

PHYSIO-PATHOLOGIE

De toutes ces constatations expérimentales et cliniques on peut tirer comme conclusion, que l'écorce surrénale exerce une action de contrôle sur l'équilibre du Sodium et du Potassium, analogue à celle qu'exerce la thyroïde sur l'iode. Ce déséquilibre, sodium-potassium pourrait être la cause de la deshydratation considérable des addisoniens qui, elle, à son tour, serait la cause de la baisse de la réserve alcaline.

Ainsi, par la rechloruration, seraient résolus et le problème de la deshydratation et celui de l'acidose.

Le traitement par la cystéïne

C'est encore à RIVOIRE que revient le mérite d'avoir le premier signalé l'action du Chlorhydrate de Cystéïne dans la maladie d'Addison. Les observations concernant ce fait sont encore rares ; nous reproduisons trois observations de LÉOBARDY et LABESSE dans lesquelles le résultat du traitement fut remarquable.

FAITS EXPÉRIMENTAUX

Ce sont les travaux de BINET, montrant le rôle des surrénales dans le métabolisme de la cystéïne et

du glutathion, qui sont à la base de cette méthode. BINET a montré deux faits d'une importance primordiale :

1) Que les capsules surrénales constituent l'organe le plus riche en glutathion de l'organisme.

2) Que la synthèse du glutathion pouvait être réalisée en perfusant des surrénales de chien avec du sang additionné de cystéine, de glycocolle et d'acide glutamique.

D'autres physiologistes ont noté une diminution considérable du glutathion sanguin et musculaire au cours de l'insuffisance surrénale expérimentale et une augmentation de celui-ci après injection d'hormone corticale.

— La deuxième étape — expérimentale — fut réalisée par RIVOIRE : trois chiens de 7-8 kilogrammes ont été décapsulés et ont reçu tous les jours 0 gr. 10 de chlorhydrate de cystéine dilué dans 20 centimètres cubes de sérum salé hypertonique, ils reçoivent en même temps à l'aide d'une sonde œsophagienne 4-5 grammes de NaCl par jour. Sur ces trois animaux, deux survécurent près de deux mois.

TECHNIQUE DU TRAITEMENT

La cystéine constitue par conséquent un excellent traitement de la maladie d'Addison. On dissout 20 centigrammes de Chlorhydrate de Cystéine dans

2 centimètres cubes eau distillée ; on stérilise par chauffage ; on mélange dans la seringue cette solution avec 20 centimètres cubes de sérum salé hypertonique et on injecte le tout par voie veineuse.

Ainsi se trouvent associées, la thérapeutique par le NaCl à la thérapeutique par la cystéine.

Les résultats enregistrés au cours de ce traitement sont impressionnants et par la rapidité avec laquelle ils apparaissent et par l'amélioration constante et rapide des troubles dus à l'insuffisance surrénale.

Dans la première observation publiée par Rivoire en 1934, il s'agissait d'une malade qui « une heure environ après la première injection a ressenti une sensation de faim extrême, véritable accès de boulimie qui l'a incitée à une telle alimentation qu'après une semaine de traitement elle avait engraisé de 4 kg. 500 ».

On note également la disparition de l'asthénie de tous les troubles digestifs, de la pigmentation, et de l'hypotension artérielle.

Le mécanisme d'action de la cystéine semble très obscur. S'agirait-il d'une propriété de la cystéine qui intervient dans la rapidité de l'oxydation des tissus ? Quelle est la part de la cystéine et quelle est la part du NaCl dans ce traitement « mixte » ? Ce sont autant de problèmes irrésolus à l'heure actuelle et seule l'utilisation systématique de ce traitement au cours de la maladie d'Addison pourra un jour répondre à ces questions.

OBSERVATIONS

I

Maladie d'Addison améliorée par l'hormone cortico-surrénale

Depuis que l'hormone cortico surrénale a été isolée, les observations d'amélioration — voire même de guérison de la maladie d'Addison — deviennent de plus en plus nombreuses. Actuellement on peut dire que c'est une thérapeutique héroïque au même titre que l'insuline au cours du coma diabétique, que son action est constante et que les résultats sont dans la grande majorité des cas satisfaisants — à condition évidemment, d'avoir institué le traitement de façon aussi précoce que possible.

Ces résultats ne sont malheureusement durables que si le traitement est administré de façon presque continue — ou tout au moins à la moindre alerte indiquant la possibilité d'une poussée évolutive. Au point de vue pratique on se heurte encore à une difficulté considérable : c'est le prix encore énorme des extraits corticaux purs. Aussi en leur absence

— bien que ce soit une méthode beaucoup moins satisfaisante — on peut se servir d'extraits totaux de glande surrénale.

A titre d'exemple, nous reproduirons quelques observations de maladie d'Addison traités par l'hormone corticale. Les mêmes conclusions se dégagent de toutes ces observations :

- la rapidité et la constance de l'amélioration ;
- l'influence sur tous les symptômes, même sur la pigmentation qu'on a vu souvent regresser.

On trouvera dans l'une des observations citées, une étude comparée entre les extraits corticaux et les extraits médullaires qui eux — on le sait — n'ont aucune action au cours de la maladie d'Addison.

OBSERVATION I DE HARTMAN (*Journal of the American Medical Assoc.*, 1932, p. 788).

Une femme âgée de 38 ans, entre à l'Hôpital le 26 septembre 1931 pour la maladie d'Addison dont elle a ressenti les premiers symptômes plusieurs années auparavant.

La malade pèse 52 kg. 600 ; elle avait perdu 27 kilogrammes dans l'année.

La tension artérielle varie entre 9,4-6,8 et 10,4-7,4.

La glycémie est de 700 milligrammes ; l'azotémie de 500 milligrammes.

La malade reçoit aussitôt l'extrait de 200 grammes de cortex, trois fois par jour. Peu après la première injection, la malade dort six heures ; elle n'avait pas dormi les trois nuits précédentes.

Elle mange un peu et ne vomit pas ; il en est de même le lendemain. Depuis ce moment, la malade continue à aller mieux. Elle pèse le 12 octobre 1931, 51 kilogrammes. Sa T. A. est de 11-7,8.

OBSERVATION II. — DE HARTMAN, CLAYTON, GREENE (*The Journal of the American Medical Association*, 1932, p. 1478).

Un cultivateur âgé de 50 ans, entre à l'hôpital le 6 janvier 1932. Avant son admission il a déjà été traité deux mois par la cortine. C'est un extrait cortical dont 1 centimètre cube contient le produit de 40 grammes de cortex. Il dit avoir remarqué une fatigabilité anormale depuis deux ans. Il n'a plus pu travailler depuis quatorze mois. La pigmentation de ses téguments l'a frappé pour la première fois en septembre 1930.

Le 8 juillet 1930, il a eu une syncope et des vomissements ; il a du garder le lit pendant deux jours. Son poids a diminué de 10 kg. 900. La T. A. varie de 12-8 à 8-6.

Les urines sont normales et les épreuves de la fonction rénale ont donné des résultats négatifs. La glycémie est de 120 milligrammes ; l'urée sanguine de 370 milligrammes par 1.000 et le métabolisme basal est de moins 15 pour cent.

On donne pendant cinq jours, deux centimètres cubes de solution physiologique sous-cutanée comme contrôle avant d'administrer la cortine. Il n'y a pas de changement dans l'état du malade. Le 9 novembre 1931 avant d'entrer à l'hôpital, le malade reçoit 5 centimètres cubes de cortine trois fois par jour. Trois jours après, le malade accuse un mieux être et son sommeil est meilleur. Cette amélioration continue et le poids du malade augmente peu à peu.

Le 18 novembre 1931, sa T. A. est de 10,5-7,8.

Le 1^{er} décembre on double la dose de cortine. La malade

peut bientôt faire 60 % en plus de travail à l'ergomètre qu'avant le traitement.

Le 14 décembre il pèse 74 kg. 100 ; il a gagné 3 kilogrammes 200 en un mois.

En quittant l'hôpital on lui ordonne la dose d'entretien de 5 centimètres cubes de cortine deux fois par jour et le malade continue à aller mieux.

OBSERVATION III. — *Maladie d'Addison considérablement améliorée par des injections d'extrait surrénal. Action comparée des extraits corticaux et des extraits médullaires,* par René BENARD et G. THOYER (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1934, p. 1069).

Mme Pl..., 52 ans, cuisinière, est admise d'urgence à l'hôpital Laënnec le 26 novembre dans la soirée, salle E. Dupré, lit N° 24. Elle a été prise brusquement l'avant-veille d'une douleur violente au creux épigastrique suivie de vomissements répétés, alimentaires puis bilieux et d'une diarrhée abondante. Ces troubles s'étaient bientôt accompagnés d'un état général alarmant : abattement profond, lipothymies au moindre mouvement.

Dès le premier examen, le 28 novembre, on n'a pas de peine à rattacher ces troubles à une poussée aiguë d'insuffisance surrénale. Cette femme présente une mélanodermie généralisée de teinte uniforme sur laquelle se détache un piqueté brunâtre particulièrement net sur l'abdomen. Il existe en outre, d'autres zones plus foncées, les régions inguinales, l'aréole des seins, les paupières. On constate en outre, à la face interne de la joue gauche une tache brun ardoisé de 2-3 millimètres. Il n'existe pas de pigmentation des autres muqueuses.

L'asthénie est portée au maximum, la malade ne peut absolument pas rester assise ; elle se plaint d'ailleurs, dès

qu'elle tente de s'asseoir de lipothymies et vertiges. Son abattement est tel, qu'elle ne peut répondre à un interrogatoire un peu prolongé. Elle nous apprendra plus tard que son asthénie est déjà ancienne et qu'elle a débuté il y a à peu près un an, en même temps qu'un amaigrissement intense dont elle ne peut préciser le chiffre. La tension artérielle est abaissée : 10-7 à l'appareil de Vaquez. Le cœur paraît normal mais il bat à 120. Ajoutons que la malade ressent des douleurs lombaires assez vives qui sont réveillées par la pression des points costo lombaires des deux côtés. L'examen général est par ailleurs négatif, en particulier l'abdomen est souple, indolore ; il n'existe aucun signe de tabès, aucun signe de tuberculose pulmonaire. Notons que les vomissements et la diarrhée qui persistent encore, ont entraîné une certaine déshydratation ; la peau est sèche, garde des plis ; l'urine contient des corps cétoniques mais ne renferme ni sucre, ni albumine.

La R. A. est normale : 54 volumes. Il n'y a pas d'hypoglycémie : 1,01. L'urée sanguine est un peu augmentée : 0,79.

L'examen du sang montre une anémie à 2.840.000 avec une leucocytose à 18.000 ; par ailleurs la formule sanguine est normale.

Disons enfin qu'on ne retrouve dans les antécédents de la malade aucune affection tuberculeuse ; elle a un enfant bien portant ; elle a été soignée en 1904 pour un ictère ; en 1907 pour une métrite ; en 1909 elle aurait eu une colique néphrétique. La ménopause est survenue il y a 4 ans.

Dès le premier jour la malade est soumise à un traitement intensif par un extrait de corticale surrénale, donné par voie intra-musculaire aux doses de 0 gr. 30 les deux premiers jours d'un extrait correspondant sensiblement à 5 fois son poids de glande fraîche. Puis le 3^e jour, on administre en une seule injection, 1 gramme d'extrait ; cette injection provoque alors un choc brutal avec hypothermie,

pâleur subite, sensation de mort imminente ; la T. A. descend à $8\frac{1}{2}$ -5. On revient alors au premier produit que l'on injectera progressivement à doses croissantes, en deux fois chaque jour. On administre ainsi des doses quotidiennes de 0 gr. 40, 0 gr. 50, 0,60, 0,65, 0,70, 0 gr. 70, 0 gr. 90 et enfin 1 gramme, soit 5 grammes de glande fraîche qui est continué sans arrêt jusqu'au 4 février. La malade reçoit ainsi, en 70 jours, un peu plus de 63 grammes d'extrait, correspondant à 300 grammes de glande fraîche.

Ajoutons qu'elle a reçu en outre, au cours des trois premiers jours du sérum glucosé intra-veineux et durant la première semaine XXX gouttes d'adrénaline, du 4 au 18 décembre, 0 gr. 06 d'éphédrine et à partir du 28 décembre 40 unités de folliculine par jour.

Ce traitement a un effet remarquable. En trois jours, les troubles digestifs disparaissent complètement ; au bout d'une semaine de traitement la malade n'a plus de vertiges et peut s'asseoir dans son lit ; après deux semaines, elle peut se lever ; au bout d'un mois, elle peut, sans fatigue, monter et descendre l'escalier et se promener au jardin. Cette transformation de l'état général coïncide avec une reprise de poids : du 11 décembre au 4 février celui-ci a augmenté de 8 kig. 200. Enfin il y a une diminution très nette de la pigmentation ; la tache jugale, en particulier, devient beaucoup moins visible. En opposition avec cette disparition impressionnante de l'asthénie et la remarquable amélioration de l'état général, on note que la T. A., n'a, de son côté, subi aucune amélioration. Elle était de 10-7 au moment des accidents aigus ; elle est encore de 11-7 le 4 février ; la moyenne des pressions, prises presque quotidiennement est de 7,3 pour la minima ; 10,9 pour la maxima. Le 5 février, on décide de modifier l'extrait surrénal employé. Durant deux semaines la malade va recevoir 0 gr. 10 le premier jour, puis 0 gr. 25 les jours suivants d'un extrait

surrénal total ; enfin pendant un mois on lui injecte 0 gr. 10 par jour d'extrait de médullo-surrénale.

Ces injections ne sont pas aussi bien tolérées que les précédentes ; pendant environ une heure après la piqûre la malade présente un léger tremblement elle se plaint de sueurs et de céphalée. Ces petits troubles n'ont d'ailleurs aucun retentissement sur l'état général qui reste excellent, et le poids augmente encore de 1 kilogramme.

On constate alors que cet extrait médullaire a une action manifeste sur la tension artérielle ; celle-ci qui n'était encore que de 11 1/2-7 après l'extrait total, passe à 12 1/2-8 le 27 février ; à 13 1/2-8 le 6 mars ; elle revient à 13-8 le 8 mars ; et si elle redescend ensuite à 12-7 le 13 mars, il faut en voir sans doute la raison dans un nouvel épisode pathologique.

Dans la dernière semaine de traitement à l'extrait médullaire la malade en effet se plaint de fatigue ; le 18 mars cette fatigue s'accroît brusquement, la malade a de nouveau des vertiges elle est de nouveau obligée de s'aliter ; ces troubles vont d'ailleurs disparaître en 48 heures par la reprise de l'extrait cortico surrénal. Celui-ci est continué jusqu'au 26 mars, date à laquelle la malade quitte l'hôpital en état de bonne santé apparente. Elle est revue au mois de mai ; et le 6 juin malgré l'interruption de tout traitement depuis sa sortie de l'hôpital, elle conserve un excellent état général. La pigmentation cutanée n'est à peu près plus perceptible. Seule la tache de la muqueuse jugale est encore très légèrement visible. La tension artérielle est à 14 1/2-8. La malade a repris toute son activité habituelle.

OBSERVATION IV. — Paul VÉRAN. — *Maladie d'Addison et hormone cortico-surrénale.* (*Bull. Soc. Méd. des Hôp., de Paris*, 1935, p. 1485).

Nelly F., vingt-deux ans, examinée par nous pour la

première fois le 15 novembre 1931 offre le tableau achevé du mal d'Addison, parvenu à un stade très grave et très avancé. Le début apparent date de juin 1929. Le syndrome est complet en quelques mois. Depuis deux ans (novembre 1929), Nelly est alitée.

Elle est cachectique, lamentable, immobile, incapable du plus petit effort, enfouie sous les couvertures, répondant par monosyllabes aux questions posées. La mélanodermie est très intense, plus accentuée aux régions découvertes. Les muqueuses conjonctivales, buccales, le voile du palais sont très pigmentés. La ligne blanche de Sergent est intense. Le pouls est misérable, rapide (120). La tension artérielle est presque imprenable au Donzelot, tant la vibrance est faible. En vérifiant au Pachon les chiffres probables, elle atteint 7-4. La frilosité est extrême, les mains sont cyanosées, l'appétit est nul et cette anorexie se complique de vomissements pituitaires au réveil, prandiaux dans la journée. Les douleurs lombaires, sensation de meurtrissure, sont sourdes, presque permanentes. Les règles, apparues à l'âge de onze ans, normales jusqu'au début de la maladie actuelle, sont devenues très rares (deux jours en deux ans).

Dans les antécédents personnels de la malade, rien à retenir, sauf une typhoïde à dix ans. Pas d'antécédents de tuberculose. Depuis plusieurs mois, Nelly, aussi découragée que son entourage, ne suit aucun traitement et, bien qu'elle n'ait ressenti aucun bienfait de l'ingestion d'adrénaline, ni de l'opothérapie surrénale totale, nous lui en prescrivons, sans résultat, en attendant de nous procurer l'un des extraits cortico-surrénaux récemment obtenus en Amérique.

Cet état demeure stationnaire, lamentable, jusqu'au début de mars 1932, où l'aggravation est telle que le 4 mars, nous pratiquons une injection intraveineuse de 1 centimètre cube d'eucortone. Le 8 mars nous injectons 2 centimètres cubes, le 9 mars 4 centimètres cube. La malade, moins lasse, a faim et ne vomit plus. Les règles arrivent

abondantes et durent trois jours. Les 11, 13, 14 mars, on injecte 15 centimètres cubes en deux fois : tension artérielle : 8,5-5, pouls 75. Nelly est transformée, mange avec appétit des aliments indigestes (saumon, choucroute, crustacés), ne vomit plus, descend au rez-de-chaussée prendre ses repas en famille, et remonte l'escalier qu'elle n'avait pu gravir depuis deux ans. On cesse les injections le 14 mars. Le mieux-être se maintient, la malade est gaie, relativement active, Les règles reviennent abondantes le 19 mars et le 1^{er} avril : tension artérielle 10-6.

Au début d'avril, asthénie, lombalgie, nausées, réapparaissent. Le 8, injection de 10 centimètres cubes d'eucortone, en deux fois. Deux heures plus tard : frisson solennel, 38°5, vomissements. Le mieux-être survient le lendemain.

Le 14 avril, après 10 centimètres cubes d'eucortone, même shock. Température : 39°5 à 18 heures, 37° à minuit. Le lendemain Nelly va très bien, transporte à travers le jardin un seau d'eau de 7 kilogrammes. Le 19, 20, 21 avril, injections de 2, 3, 5 centimètres cubes. Promenade à pied chaque jour, Le 25, 26 avril, 8 centimètres cubes d'eucortone avec shock, fièvre à 39. Le 27 avril, les règles reviennent pour la quatrième fois depuis deux mois.

Il serait fastidieux de donner ici le relevé de chaque injection d'eucortone, suivi des chiffres de la tension et des modifications fonctionnelles consignées par nous au jour le jour. Voici, en résumé, les grandes lignes de cette évolution.

En mai, du 12 au 21 eucortone : 12 centimètres cubes en quatre injections suivies chacune d'un léger malaise. Dans l'intervalle, état excellent, promenades, tension artérielle : 10-7. Appétit excellent Le 12 mai, métabolisme basal (appareil de Benedickt), + 13 %, injection de 3 centimètres cubes d'eucortone, trente minutes après, métabolisme basal : + 14,5 % ; une heure après + 16 %. Deux heures après, + 13 %. Le 9 juin retour des règles. Du 21 juin au 26 juillet, 172 centimètres cubes d'eucortone en dix-sept injections

à doses progressives de 5 centimètres cubes à 20 centimètres cubes. Mieux-être rapide.

Séjour au bord de la mer (Pornic) dès le 26 juillet. Activité surprenante ! Longues promenades à pied, en bicyclette. pêche dans les rochers, bains de mer. Le 1^{er} septembre, asthénie, lomgalgies, vomissements réapparaissent. Nelly vient à Nantes réclamer son eucortone. Elle est très lasse : tension artérielle : 8-5. Le 7, une injection de 4 centimètres cubes est suivie d'un shock violent avec fièvre à 40° à la dixième heure, et à 39° pendant deux jours, délire, vomissements. Le surlendemain, la malade se trouve bien et réclame d'autres injections, faites le 13 et le 14 (3 centimètres cubes). Elle rentre à Pornic le 16 et le 17 va pêcher en mer.

En octobre, un abcès du gros orteil droit nécessite l'intervention du chirurgien (D^r ТНОВУ, 6 octobre). Du 1^{er} au 12, on injecte 57 centimètres cubes d'eucortone. La cicatrisation de l'incision opératoire et de l'abcès se fait très vite, et est suivie d'une période d'euphorie, d'activité et de bien-être. La mélanodermie est nettement moins accentuée sur tout le corps. Les taches bleues des conjonctives et des muqueuses jugales et palatines ont totalement disparu. Par places (dos des mains, nuques), la dépigmentation en aires simule le vitiligo.

Du 8 au 14 novembre, traitement d'entretien par 50 centimètres cubes d'eucortone en huit injections. Le 8 novembre, métabolisme basal. + 11 % ; trente minutes après l'injection de 3 centimètres cubes d'eucortone, + 13 % ; une heure après, + 15 % ; deux heures après, + 11,5 %. Au début de décembre, reprise des signes d'alarme et nouvelle série d'eucortone (100 c. c. en douze injections, dose maxima, en une fois, 15 centimètres cubes). Dès lors Nelly se porte à merveille, réveillonne en famille, vaque aux soins de la maison, se promène, dîne en ville, est réglée normalement tous les mois, et se trouve si vaillante que le besoin d'eucortone ne

se fait plus sentir. La tension artérielle demeure à 10-6. Le mélanodermie s'estompe encore. Devant cette durable résurrection, un voyage dans les Pyrénées est décidé. Dans le train, le 20 avril 1932, mort subite.

L'autopsie est refusée par les parents de la malade.

OBSERVATION V. — L. de GENNES. — *L'hormone cortico-surrénale dans la maladie d'Addison* (Bull. Soc. des Hôp., 22 nov. 1935).

Il s'agit d'une femme jeune de 28 ans qui présentait depuis son enfance une tendance à la pigmentation brune de la peau et une fatigabilité au moindre effort. En octobre 1932, après un séjour dans le midi où elle avait pris des bains de soleil nombreux et prolongés, cette fatigabilité s'accroît brusquement jusqu'à confiner la malade au lit mais la pigmentation légitime de la peau par le soleil empêche de penser au diagnostic véritable. Ce n'est que six semaines plus tard, le 15 novembre 1932 que nous sommes appelés à l'examiner.

Elle présente alors l'aspect classique d'une grande maladie d'Addison caractérisée par une pigmentation cutanéomuqueuse typique, un asthénie telle que la malade doit rester au lit et qu'on est obligé de la faire manger ; une hypotension à 7-4 au Vaquez. En plus, la malade présente de façon irrégulière et sans rapport précis avec l'alimentation de grandes crises douloureuses à type solaire, accompagnées de vomissements et de diarrhée. La température est basse, le pouls rapide, le métabolisme abaissé — 19 %. La radiographie des surrénales reste négative. — Glycémie à jeun 0,76.

Le traitement par les injections d'extraits cortico-surrénaux (5 ampoules par jour de 20 centigrammes) reste sans aucun résultat pendant 15 jours. Le 4 décembre on pratique une 1^{re} injection intraveineuse de 1 centimètre cube d'eucortone qui est parfaitement tolérée et même semble-t-il

suivie d'un certain bien-être. Le lendemain, une injection intraveineuse de 2 centimètres cubes est suivie d'un choc très violent avec frisson et collapsus qui se prolonge pendant une demi-heure. Les jours suivants cependant, le traitement est poursuivi par doses intraveineuses croissantes de 1-4 centimètres cubes précédées à une heure d'intervalle par l'injection intra musculaire de la même eucortone. Malgré ces précautions, les phénomènes de choc se reproduisent de temps à autre de façon variable et imprévisible, sans rapport avec les doses injectées. Dès les premières injections, on observe un mieux-être remarquable. La fatigabilité s'atténue la douleur et les troubles gastro-intestinaux disparaissent, l'appétit revient. La T. A. atteint 9-6.

Au sixième jour du traitement, la malade peut se lever et reprendre ses occupations.

Au douzième jour la pigmentation a légèrement diminué mais n'a pas disparu.

Au quinzième jour le traitement est interrompu à la suite d'un nouveau choc survenu après l'injection intra-veineuse. Cependant l'amélioration persiste. La tension reste basse, mais la glycémie est remontée à 1 gr. 10.

Après 25 jours sans cortine, l'asthénie revient peu à peu, les vomissements reparaissent. La T. A. tombe à 8-6.

Le traitement est alors repris aux doses antérieures avec un résultat qui paraît heureux dans les premiers jours.

La dose quotidienne est ensuite ramenée à 2 centimètres cubes et continuée pendant longtemps. Cependant, *en plein traitement* l'asthénie reparaît, la pigmentation persiste.

Des vomissements surviennent de temps à autre, en même temps qu'une céphalée intense qui ne cède pas à l'injection de doses très élevées de cortine.

La malade ne reste plus confinée au lit, mais se traîne assez péniblement. Le 4 février 1933, elle meurt subitement au cours d'une syncope.

OBSERVATION VI et VII (même auteur)

Jeune garçon de douze ans qui, après un an d'une asthénie croissante, accompagnée d'une légère pigmentation de la peau, a présenté un syndrome d'Addison, d'une évolution extraordinairement rapide, accompagnée de tous les signes classiques de la maladie et d'un amaigrissement considérable.

En trois mois, malgré des injections intraveineuses de cortine, allant jusqu'à la dose quotidienne de 5 centimètres cubes (soit 100 unités), le malade est mort au milieu de phénomènes d'asthénie et d'hypotension extrêmes. Tout au plus la cortine avait-elle, pendant quelques jours, fait disparaître les douleurs et les vomissements qui ont reparu ensuite malgré le traitement.

Un troisième cas est celui d'une jeune fille Mlle Den... V..., âgée de vingt et un ans, qui, au cours de l'année 1933, entra dans la maladie par des signes digestifs, vomissements et diarrhée. En octobre 1933, elle présentait une mélanodermie typique prédominante aux régions normalement découvertes et aux régions normalement pigmentées et accompagnée de pigmentation des muqueuses. L'asthénie était relativement modérée et la malade pouvait se lever et manger sans trop d'efforts.

Toutefois, l'ergographe accuse cependant une courbe de fatigabilité très rapide. L'hypotension est peu marquée (9-7).

Par contre, les troubles gastro-intestinaux : anorexie, vomissements et diarrhée continuent de dominer la scène.

La malade, qui est depuis toujours une anxieuse, présente en outre des troubles psychiques allant parfois jusqu'au délire mélancolique.

Après échec des médications classiques (ingestion de glande surrénale fraîche et injection d'extraits cortico-surrénaux), on essaya successivement le chlorhydrate de

cystéine à la dose de 10 centigrammes par jour, suivant la méthode de Rivoire, sans obtenir de résultat vraiment appréciable. Nous recourûmes alors à la méthode de chloruration préconisée par le professeur Achard et dont notre collègue Carøli confirmait récemment les heureux résultats, et nous donnâmes à la malade, en plus de sa ration alimentaire normale, 10 grammes de sel (en cachets de 1 gramme), l'amélioration fut presque immédiate, au moins pour l'asthénie qui avait résisté à tous autres traitements. Après quelques jours les vomissements disparaissent, en même temps qu'on notait un retour de l'appétit et une disparition des crises anxieuses. La tension artérielle était remontée à 10-8.

Ce mieux-être persista pendant deux mois au bout desquels, malgré le traitement, peut-être à la suite d'une fatigue trop grande (promenade de trois heures), survint une crise de diarrhée cholériforme accompagnée de refroidissement et de cyanose des extrémités qui se termina par la mort.

II

Maladie d'Addison traitée par la cystéine

OBSERVATION VIII. — LEOBARDY et LEBESSE (*Presse Médicale*, N° 30, 1934).

Le malade qui est garagiste, a présenté, il y a huit mois environ, des douleurs lombaires extrêmement intenses, survenant par crises, et, il y a six mois, des signes de cystite. Il fut soigné par un spécialiste des voies urinaires qui diagnostiqua une tuberculose rénale. Pour la cystite, il procéda à quelques lavages de vessie avec un plein succès. En

revanche, des douleurs lombaires, si elles s'atténuèrent, ne disparurent pas.

La fatigue apparut à la même époque et augmenta progressivement. Le malade, gros travailleur, commençait sa journée normalement, mais était harassé le soir. Bientôt, après un ou deux jours de travail, il reste cinq ou six jours sans pouvoir faire quoi que ce soit. La pigmentation semble contemporaine de l'asthénie, mais n'a pas attiré d'emblée l'attention du sujet.

Le malade est entré dans le service pour une aggravation subite de son état, secondaire à une angine.

Le diagnostic est évident, l'asthénie si intense que le malade est condamné au lit, et cependant il est agité et se plaint d'une grande nervosité qui l'empêche de se reposer la nuit. Il accuse des douleurs lombaires et dans les hypochondres. La pigmentation est marquée avec taches ardoisées sur les muqueuses. Le malade est maigre, sans que l'on ait de renseignements sur la perte de poids qui est certaine.

La tension artérielle est à 7 1/2-5 au Vaquez ; le pouls est rapide et très faible.

L'appétit est sensiblement normal, mais le sujet présente souvent des vomissements alimentaires. Un nouvel examen des urines ne montre ni pus, ni sucre, ni albumine. Quant à l'angine qui a déterminé cette brusque aggravation de l'état général, elle est guérie dès l'entrée dans le service.

Nous commençons à pratiquer chaque jour une injection de 10 centigrammes de chlorhydrate de cystéine. A deux ou trois reprises même, nous doublons la dose, sans amélioration apparente et sans noter aucune modification du tableau clinique. Au bout de huit jours le malade demande à partir. Notre impression étant qu'un dénouement fatal à bref délai est inévitable, nous laissons le malade s'en aller en lui disant que son traitement est fini et agira plus tard, et nous écrivons à son médecin traitant de lui faire des injections d'extrait cortico-surrénale que l'on trouve

couramment dans le commerce et qui ne furent pas employées.

Or voici les renseignements que nous avons récemment obtenu au sujet de ce malade. Presque aussitôt après son retour il fut pris d'une véritable boulimie, qui se manifesta pendant plusieurs jours ; en même temps survenait une amélioration considérable : ce sujet put se lever, marcher, reprendre en partie ses occupations. Pendant quelques semaines, on put croire à une guérison, puis cette amélioration s'estompa, les troubles reparurent progressivement.

En l'absence de l'un de nous et par la suite d'un malentendu, le sujet qui demeurait à la campagne et très éloigné de tout centre ne put, malgré son désir, se faire pratiquer une autre série d'injections de cystéine. Au bout d'un mois son état général déclina, et il mourut environ deux mois et demi plus tard. A aucun moment son médecin n'avait exécuté les piqûres d'extract cortico-surrénal que nous avions recommandées. L'amélioration étonnante que l'on nous a signalé n'est donc attribuable qu'à la cystéine.

OBSERVATION IX. — LÉOBARDY ET LABESSE (*Presse Médicale*, N° 30, 1934).

M. B. B., âgé de 41 ans, entre à l'hôpital de Limoges le 21 juin 1933. A l'examen, le diagnostic de maladie d'Addison s'impose. La mélanodermie, très marquée et qui frappe au premier abord, prédomine aux mains, au scrotum, au creux axillaire, à la ligne blanche abdominale qui est ici une ligne sombre. On constate des taches ardoisées sur la face interne des joues.

Le malade accuse des douleurs vives, se produisant surtout la nuit, exagérées par le décubitus dorsal et par la respiration profonde. Ces douleurs siègent dans la fosse iliaque, l'hypocondre et la région lombaire droite. La pres-

sion éveille une douleur très vive sur les fausses côtes et en arrière, dans l'angle costo vertébral.

L'asthénie, bien que le malade ne s'en plaigne pas au même degré, est également très marquée. C'est plus une fatigabilité rapide qu'une diminution de la forme musculaire. L'épuisement survient si vite que le malade ne peut même plus monter un étage. La torpeur intellectuelle est moins marquée.

Les troubles digestifs sont légers. Seule une constipation opiniâtre est à signaler. Le malade mange peu mais son anorexie n'est pas totale. Pas de nausées ; pas de vomissements. Le malade dit avoir maigri depuis quelque temps, son poids actuel est de 58 kilogrammes. La T. A. est basse : 8-4 au Vaquez. Le pouls est petit et rapide à 90, s'affolant par les mouvements à tendance syncopale. L'auscultation du cœur ne montre pas de lésions orificielles ; l'auscultation des poumons est négative. Le foie est normal, la rate ni palpable, ni percutable.

L'interrogatoire permet de faire remonter le début de la maladie à août 1931 où les premiers symptômes de la maladie se manifestèrent sous forme de crises douloureuses excessivement violentes, localisées à l'hypocondre droit. L'asthénie n'apparut qu'ensuite et très progressivement, n'attirant pas l'attention du malade pendant une longue période. La pigmentation ne fut remarquée pour la première fois qu'en novembre 1932. Dans les antécédents du malade on ne trouve à signaler qu'une adénite cervicale suppurée qui évoluera vers la guérison en un an. On a complété l'examen par les recherches suivantes :

— Une radiographie des poumons qui les a montré indemnes de lésions tuberculeuses.

— Une radiographie des capsules surrénales, qui sont invisibles.

— Un examen des urines : ni sucre, ni albumine, ni pus. En présence de ces signes le diagnostic de maladie d'Addi-

son s'imposait. Le malade fut traité d'abord par des injections d'antigène méthylique et par des séances de rayons ultra-violets.

Cependant son amaigrissement s'était accentué, son asthénie restait intense et le malade demeurait confiné à la chambre. Le 31 juillet est commencé le traitement par la cystéine. Le malade reçoit dès lors 0 gr. 10 de chlorhydrate de cystéine par jour avec parfois quelques interruptions de trois ou quatre jours.

Ni les premières injections, ni aucune des suivantes ne furent suivies de la brusque crise de boulimie signalée par RIVOIRE. Même avant ses injections de cystéine, notre malade n'était pas anorexique. Cependant, progressivement l'état général de notre malade se transforme. L'amaigrissement est enrayé et bientôt au contraire il engraisse. L'appétit est meilleur. Les forces surtout reviennent et les douleurs diminuent si bien que le malade réclame ses piqûres. Le 23 août la tension artérielle est à 9 1/2-6 ; on continue des injections de cystéine et des séances de rayons ultra-violets.

Le 31 août 1933 : T. A. = 10-5. Poids 60 kg. 600. Le malade parle de reprendre son travail. Il se plaint encore d'une légère douleur dans l'hypochondre droit. Les injections de cystéine et les rayons ultra-violets sont continués pendant tout le mois de septembre avec quelques interruptions, la plus importante ayant duré sept jours. Le 12 octobre le poids est de 63 kilogrammes. La T. A. 11 1/2-8 1/2.

Le malade se sent bien. Il se promène longuement. Toutefois, sa fatigabilité n'a pas complètement disparu et il accuse une très légère reprise de la douleur au niveau de son hypocondre droit.

Concurremment avec la cystéine on pratique alors tous les deux jours des injections d'ampoules d'extraits cortico-surrénal du commerce. La malade n'en ressent pas un surcroît d'amélioration. Le 24 octobre 1933, la T. A. est de 11

1/2-7. L'état général est bon, mais l'amélioration ne progresse plus. Chose curieuse, la mélanodermie a nettement diminué, sans disparaître, au cours du traitement par la cystéine et ceci même au niveau des parties du corps soumises aux rayons ultra-violets.

Le 26 octobre on arrête les injections de cystéine et de cortico-surrénale. Après 8 jours d'interruption, le 2 novembre la T. A. est à 9-6 1/2. On entreprend alors des injections d'extraits surrénaux totaux du commerce à raison d'une ampoule tous les deux jours. Chaque piqûre est redoutée du malade et est suivie d'une réaction violente avec pâleur, tremblement et tachycardie.

Le 7 novembre la tension artérielle est à 10-5 1/2.

Le 15 novembre elle est à 12-7.

Le 18 novembre elle est à 8 1/2-5 1/2.

Le malade se sent chaque jour plus fatigué et demande que l'on reprenne les injections de cystéine.

OBSERVATION X (mêmes auteurs).

Dans un troisième cas, l'un de nous put pratiquer une injection de cystéine chez un addisonien. Il s'agissait d'un malade chez lequel les premiers troubles étaient apparus deux ans auparavant. En dernier lieu, le confrère qui le soignait avait obtenu une très belle amélioration par des piqûres d'extraits surrénaux totaux du commerce. Mais cet état de mieux-être n'avait pas persisté très longtemps. Au contraire, on vit tout à coup se développer un syndrome d'insuffisance surrénale aiguë. Le malade était dans une prostration complète, le pouls absolument imperceptible, les membres froids et inertes ; tout indiquait la mort imminente, lorsque fut pratiquée, non sans difficulté, une injection intra-veineuse de 10 centigrammes, de cystéine, dont nous n'attendions aucun résultat. Or, au bout d'une demi-heure environ, se produisit une véritable transformation du

malade. Le pouls réapparut, les membres se réchauffèrent ; le malade, immobile depuis quelques heures, put se remuer dans son lit. Ce résultat se maintient environ pendant une heure, puis s'effaça rapidement, et le malade mourut deux ou trois heures plus tard dans le collapsus, la famille n'ayant pu nous prévenir à temps, pour que nous puissions faire une deuxième injection.

III

Maladie d'Addison traitée par le chlorure de sodium

OBSERVATION XI. — De MARANON, COLLARO et JIMENA (*Presse Médicale*, 1935, page 505).

Mme F..., 28 ans célibataire. Maladie d'Addison typique et grave. Son état était très mauvais lorsqu'elle est arrivée à la clinique ; elle avait des vomissements et une asthénie intense. Tension artérielle, 90-70 ; poids 47 kilogrammes. Équilibre ionique : chlore 316 ; calcium, 10,5 ; potassium, 29,3 ; sodium 337 ; eau 82,2 ; réserve alcaline, 48,1.

On lui a administré, pendant onze mois, 6 grammes par jour de chlorure de sodium, en cachets de 50 centigrammes. On lui a injecté aussi quelquefois des ampoules de cort hormone, surtout quand elle a eu une angine grave de Ludwig. Après onze mois son état général est excellent ; la pigmentation a diminué d'une façon remarquable ; l'asthénie a beaucoup diminué (la malade, qui gardait le lit au commencement, se lève et suit la vie habituelle des malades peu graves). Le poids a augmenté de 13 kilogrammes. Tension artérielle, 80-60. Équilibre ionique, chlorure, 281 ; calcium, 10,55 ; potassium, 25,77 ; sodium, 328,2 ; eau, 80,80 ; réserve alcaline, 43,2.

On suspend pendant dix jours le traitement de chlorure de sodium. La malade ne s'en ressent pas. Au bout de ce temps, l'équilibre ionique est le suivant : chlore, 350 ; calcium, 11,4 ; potassium, 36,5 ; sodium, 372,6 ; eau, 78,1.

Résumé. — Amélioration extraordinaire de l'état général et des symptômes, grâce au traitement chloruré. Ce traitement fait descendre le chlore, il fait descendre le potassium ; il ne produit pas d'autres troubles définis dans l'équilibre minéral.

OBSERVATION XII

Francisco V..., célibataire. Maladie d'Addison typique. Poids, 49 kilogrammes, tension artérielle, 95-65 ; vitesse de sédimentation, 55 millimètres. On a traité ce malade avec des sels d'or et il y a eu un peu d'amélioration. Ensuite, on l'a traité pendant quatre mois, seulement avec 3 grammes par jour de chlorure de sodium en cachets. Quatre mois après, il était subjectivement beaucoup mieux : le teint était nettement moins foncé ; poids, 57 kilogrammes ; tension, 105-75 ; vitesse de sédimentation, 14 millimètres.

Résumé. — Amélioration évidente de l'état général et des symptômes principaux ; diminution de la vitesse de sédimentation.

OBSERVATION XIII

Trinidad T..., 27 ans, célibataire, maladie d'Addison typique. Tension, 90-65 ; poids, 47 kilogrammes.

On la soumet au traitement chloruré : 10 grammes par jour de sel en cachets de 50 centigrammes. Grande amélioration de l'asthénie et de la pigmentation.

Tension, 85-65 ; poids, 50 kilogrammes.

Résumé. — Amélioration évidente de l'état général et des symptômes, excepté la tension artérielle qui descend légèrement.

OBSERVATION XIV

Florencio G..., 30 ans. Maladie d'Addison typique. Tension, 80-40 ; poids 33 kilogrammes. Traitement pendant douze jours avec 8 grammes par jour de chlorure de sodium en cachets. Amélioration visible de l'état général. Poids, 36 kg. 700.

Angine avec septicémie et endocardite, suivie de mort rapide.

Résumé. — Malgré la brièveté du traitement, il y a eu une amélioration de l'état général et une augmentation de poids. Le décès survient par suite d'infection.

OBSERVATION XV

Éléna M., 20 ans. Maladie d'Addison typique. Tension, 90-60 ; poids, 47 kilogrammes ; glycémie, 0,8 ; réserve alcaline, 39,5.

On la soumet pendant neuf jours au régime déchloruré ; son état général empire ; l'asthénie augmente ; les étourdissements et maux de têtes apparaissent ; le poids tombe à 46 kg. 500 ; tension, 90-60 ; chlorurémie, 5,41.

Ensuite, on la soumet pendant quatre-vingts jours au traitement salins : 3 grammes par jour en cachets. Amélioration de l'état général ; le poids monte à 49 kg 900 ; tension, 100-60 ; glycémie, 0,76 ; chlorurémie, 5,70 ; réserve alcaline, 43,3.

Résumé. — La privation de sel aggrave l'état général et fait descendre le poids. Le traitement au chlorure de sodium fait améliorer l'état général, augmenter le poids et diminuer l'acidose.

OBSERVATION XVI

Amalia M..., 21 ans, Maladie d'Addison typique. Tension, 100-50 ; poids, 51 kilogrammes ; glycémie, 1,01 ; réserve alcaline, 44,10 ; chlorurémie, 6,20.

Pendant sept jours on la prive complètement de sel. Mauvais état général ; anorexie, asthénie, sueurs, étourdissements, Le poids augmente à 54 kilogrammes. Tension, 95-50 ; glycémie, 0,82 ; réserve alcaline, 42,2 ; chlorurémie, 5,31.

Pendant les soixante jours suivants, on la traite avec du sel (2 à 4 grammes par jour). Amélioration de l'état général, y compris les taches buccales. Tension, 95-50 ; poids, 56 kg. 800 ; glycémie, 1,15 ; réserve alcaline, 43,3 ; chlorurémie, 5,82.

Résumé. — Avec le régime hypochloruré l'état général empire quoique le poids augmente. La glycémie et la chlorurémie descendent légèrement.

Avec le traitement chloruré, l'état général s'améliore ; le poids et la glycémie augmentent.

OBSERVATION XVII

Julio M..., 46 ans. Maladie d'Addison typique. Poids, 71 kg. 600 ; tension artérielle, 100-80 ; glycémie, 0,88 ; réserve alcaline, 51,9 ; chlorurémie, 6,14.

Pendant huit jours il est soumis à la diète hypochlorurée. Le poids baisse à 70 kg. 100 ; la tension monte légèrement

à 105-80 ; la glycémie baisse légèrement à 0,85. La réserve alcaline augmente à 52,8 ; la chlorurémie baisse à 5,96 ; l'appétit diminue ; l'état général reste assez bon.

Pendant soixante jours on lui administre 6 grammes de sel par jour. Le poids s'élève à 72 kilogrammes, la réserve alcaline est de 51,9 ; tension artérielle, 105-80 ; glycémie, 0,65 ; la chlorurémie monte à 6,42 ; l'état général s'améliore et l'appétit, surtout, devient meilleur.

Résumé. — Avec le régime hypochloruré, le poids diminue (1 gr. 500), la tension augmente légèrement la glycémie descend ; la chlorurémie descend.

Avec le régime hyperchloruré, le poids augmente légèrement ; la tension reste pareille ; la glycémie diminue ; la réserve alcaline ne change pas ; la chlorurémie augmente ; l'appétit et l'état général s'améliorent.

OBSERVATION XVIII

Dolorès R..., 28 ans. Maladie d'Addison typique.

Poids, 45 kg., 300 ; tension, 90-50 ; glycémie, 0,90 ; réserve alcaline, 41,1 ; chlorurémie, 6,01.

On la soumet pendant sept jours au régime hypochloruré. Le poids augmente jusqu'à 47 kgr. 200 ; la tension descend à 80-65 ; la glycémie monte à 1,00 ; la réserve alcaline est de 51,9 ; la chlorurémie descend à 5,90 ; l'état général devient plus mauvais.

On la soumet pendant soixante jours au régime hyperchloruré (2 à 4 grammes de sel par jour). Le poids augmente à 48 kg. 600 ; la tension monte à 95-60 ; la glycémie augmente jusqu'à 1,15 ; la réserve alcaline est de 52,8 ; la chlorurémie monte à 6,28 ; l'état général (asthénie, appétit, etc.) devient beaucoup meilleur.

Résumé. — Avec le régime hypochloruré, le poids augmente légèrement, la tension descend, la glycémie augmente, l'acidose diminue, la chlorurémie diminue et l'état général empire.

Avec le régime hyperchloruré, le poids augmente (3 kgr. 300) ; la tension et la glycémie augmentent ; l'acidose diminue et l'état général s'améliore.

OBSERVATION XIX

Angel A..., 47 ans. Maladie d'Addison typique. Poids, 59 kg. 700 ; tension artérielle, 90-50 ; glycémie, 1 ; réserve alcaline, 51,9 ; chlorurémie, 5,18.

En dix jours de régime hypochloruré le poids augmente à 60 kg. 400 ; la tension monte à 100-70 ; la glycémie *descend* à 0,96 ; la réserve alcaline est de 51,9 ; la chlorurémie monte à 5,96 ; l'état général est bon.

Après avoir pris 6 grammes de sel par jour pendant quinze jours, le poids est de 60 kg. 400 ; la tension descend à 85-60 ; la glycémie est de 0,98 ; l'acidose diminue, 56,7 ; la chlorurémie descend légèrement à 5,04. L'état général et la pigmentation ne changent pas.

Résumé. — La diète hypochlorurée fait augmenter le poids, ainsi que la tension ; elle ne change en rien la réserve alcaline et n'affecte pas l'état général.

La diète hyperchlorurée fait descendre la tension, augmente légèrement la glycémie, ainsi que l'alcalose ; les chlorures restent pareils et l'état général s'améliore.

OBSERVATION XX

Luisa L..., 18 ans. Maladie d'Addison typique et grave. Tension artérielle, 85-60 ; poids 44 kg. 500 ; chlore, 359 ; calcium, 8,9 ; potassium, 31,3 ; sodium, 387.

Après une cure de neuf mois, à raison de 6 grammes de chlorure de sodium par jour, l'état général n'a pas changé ; le poids non plus ; la pigmentation est plus marquée. Tension, 85-60 ; chlore, 322 ; calcium, 11-2 ; potassium, 35, 28 ; sodium ; 369 ; eau, 80,4. Léger œdème des paupières.

On suspend le chlorure de sodium pendant dix jours ; l'état général empire ; le poids ne change pas ; tension, 80-55 ; chlore, 350 ; calcium, 11,4 ; potassium, 36,6 ; sodium, 372,6 ; eau, 78,1.

Résumé. — Le traitement salin n'améliore pas la symptomatologie ; augmentation du calcium et du potassium.

La suppression du sel aggrave encore l'état général et l'hydrémie descend.

En fin de compte le résultat est nul. Il est nécessaire d'administrer l'hormone corticale en injections pour que la symptomatologie subjective s'améliore.

OBSERVATION XXI

Angel S..., 28 ans. Maladie d'Addison typique. Tension artérielle, 100-65 ; poids, 53 kilogrammes.

On donne un traitement de 4 à 5 grammes de sel par jour et, quelquefois de l'ergal en injections.

Après deux mois, l'état général est pareil. Poids, 52 kg. 700.

Résumé. — Le traitement hyperchloruré ne donne aucun résultat.

OBSERVATION XXII

Enrique B..., 24 ans. Maladie d'Addison typique, quoique pas très avancée. Tension artérielle, 12-7 ; chlore, 605 ; calcium, 11,2 ; potassium, 38,4 ; sodium, 359,4 ; eau, 80,3. On donne un traitement de 6 grammes de chlorure de sodium par jour. Quatre mois plus tard, il va beaucoup mieux ; il pèse 3 kilogrammes de plus ; tension artérielle, 11,7.

Cinq mois plus tard, l'amélioration subjective et objective continue toujours ; le poids a encore augmenté de 4 kilogrammes ; tension artérielle, 12,8.

Résumé. — Le traitement hyperchloruré donne lieu à une franche amélioration de l'état général, du poids de la tension artérielle, de l'état subjectif, etc.

OBSERVATION XXIII. — CAROLI (*Bull. Soc. Méd., des Hôp.*, 8 nov. 1935).

G., âgé de 38 ans sans antécédents pathologiques, nous est adressé par le Dr TAILLEFER pour vomissements et faiblesse générale. Nous ne lui trouvons aucun signe clinique ou radiologique d'affection gastrique. Nous sommes frappés, au contraire, par l'essoufflement, l'adynamie, la cyanose des extrémités sans lésions cardiaques, l'hypotension considérable : Max : 6, Min. : 4 ; la pigmentation ne peut être appréciée au premier examen, à cause du hâle dû à un repos à la campagne. Elle deviendra évidente les semaines suivantes quand la pigmentation solaire sera atténuée. Mais en l'absence de tout antécédent bacillaire, le diagnostic de maladie d'Addison tuberculeuse a pu être affirmé chez ce malade grâce à des images radiologiques parfaitement nettes de calcification intrasurrénale surtout marquées du côté droit. — Il nous a suffi de donner à ce malade 8 grammes de NaCl par jour ajoutés à sa ration alimentaire normalement salée

pour faire disparaître l'asthénie et le collapsus tensionnel. Ayant, quinze jours plus tard, mis le malade pendant trois nycthémères à un régime strictement déchloruré, cette diète a amené une chloropénie marquée :

$$\frac{\text{Cl. globulaire}}{\text{Cl. plasmatique}} = \frac{2 \text{ gr. } 02}{2 \text{ gr. } 84}$$

Une chute du chlore sanguin de cet ordre est considéré par Harop comme un des meilleurs tests biologiques de l'insuffisance surrénale.

OBSERVATION XXIV (Personnelle). — *Association des trois thérapeutiques : cortico-surrénale, sodium et cystéine.*

Le 2 juin 1936, nous admettons dans le service de notre maître le Docteur Maurice LASNIER, une femme de 58 ans, hospitalisée de Nanterre, Amélie S. qui réalise le tableau clinique typique de la maladie d'Addison.

Cette femme qui a toujours été en bonne santé, dans les antécédents de laquelle rien de pathologique ne peut être noté, a fait il y a 3 mois une crise douloureuse abdominale, de type pseudo-occlusif, pour laquelle elle a été mise en observation pendant 48 heures par un de nos collègues. Cette crise a spontanément et progressivement disparu. Mais depuis lors notre malade a vu s'accroître progressivement quelques symptômes auxquels elle n'avait prêté jusqu'alors qu'une attention relative : douleurs sourdes de la région lombaire, vomissements fréquents — et surtout une fatigue générale intense : notre malade se sent très lasse, incapable de tout effort physique — contrairement à ses anciennes habitudes, elle ne prend intérêt à aucune lecture. Enfin, elle a vu apparaître sur son visage quelques taches jaunes, sales, tenaces.

A l'examen, nous trouvons une femme extrêmement maigre (42 kilogrammes), très adynamique, répondant aux

questions d'une voix éteinte. Son facies est marbré de quelques plaques jaunes semées çà et là d'un pointillé noirâtre.

Nous la découvrons et, au niveau de la fosse iliaque droite, on trouve une zone plus étendue de mélanodermie.

Une petite plaque jaunâtre est notée au-dessus du sein droit.

On ne trouve pas la raie de Sergent.

Les muqueuses sont normales.

Cette femme n'a pas subi de traitement arsenical. Elle ne présente aucun signe de spécificité — aussi devant cette pigmentation et cette adynamie extrême pensons-nous rapidement à une insuffisance surrénale.

Le pouls, petit, bat à 115 pulsations à la minute.

Le Vaquez nous indique une pression artérielle de 10-7.

L'examen clinique général ne révèle aucune autre altération notable.

Nous pensons donc pouvoir porter d'emblée le diagnostic de maladie d'Addison et nous instaurons le traitement suivant :

— XXX gouttes de solution à 1^o/₁₀₀ d'adrénaline *per os*.

— une injection intra-veineuse de chlorhydrate de cystéine dissous dans 20 cc. d'eau distillée. On y ajoute 20 cc. de sérum salé hypertonique ;

— enfin nous pratiquons une injection intra-musculaire de quarante centigrammes d'extrait cortico-surrénal.

D'emblée, la malade semble améliorée. Elle dort paisiblement la nuit — ce qu'elle n'avait pu faire depuis longtemps. Les vomissements sont arrêtés. Le pouls est mieux frappé. Cependant la pression artérielle ne varie pas.

Ce traitement est prolongé intégralement pendant 10 jours et semble avoir été efficace : la tension est à 11-7 au Vaquez. Le pouls est à 95.

Le 12 juin, on instaure le traitement suivant : la malade qui peut maintenant se lever, qui a pris un demi-kilo-

gramme, mais dont la pigmentation demeure, sera soumise à ce traitement :

— dix jours par mois, on injectera quotidiennement cinquante centigrammes d'extrait cortico-surrénal ;

— pendant les dix jours suivants, régime hypersalé et XXX gouttes d'adrénaline, quotidiennement, *per os*.

— les 10 derniers jours du mois, on injectera quotidiennement par la voie veineuse vingt centicubes de cystéine et vingt centicubes de sérum salé hypertonique.

Ce traitement a été suivi sans défaillance et il a donné un excellent résultat puisque, au début d'octobre 1936, notre malade pesait 46 kilogrammes, faisait une longue promenade quotidienne, ne ressentait plus aucune fatigue générale et avait une tension artérielle de 12,5-7. Elle est malheureusement morte le 19 octobre d'une affection intercurrente (pneumonie).

CONCLUSIONS

1) Actuellement le traitement de la maladie d'Addison comprend :

— *Une thérapeutique spécifique*, l'hormone cortico-surrénale.

— *Deux autres thérapeutiques* qui semblent donner des résultats satisfaisants : la Cystéine et le Chlorure de Sodium.

2) L'hormone cortico-surrénale à son indication majeure dans la crise d'insuffisance surrénale. C'est une thérapeutique héroïque, aussi doit-elle être réservée pour les crises d'insuffisance surrénale ainsi que pour prévenir ces crises chez les addisoniens atteints d'une affection intercurrente. Son prix prohibitif empêche encore son utilisation courante. Aussi en pratique courante utilise-t-on les extraits totaux qui semblent donner des résultats satisfaisants.

3) Le traitement par le Chlorure de Sodium est né de la constatation d'une hypochlorémie constante chez les addisoniens. C'est un véritable médicament de fond de la maladie d'Addison qui doit être admi-

nistré — contrairement à l'extrait cortical — de façon continue. Il améliore les troubles digestifs, les douleurs abdominales et l'asthénie, mais n'empêche pas l'apparition de crises d'insuffisance surrénale.

4) Le traitement par la cystéine est un excellent adjuvant de la réchloration — aussi ces deux thérapeutiques sont-elles utilisées le plus souvent associées. La cystéine doit être prescrite dans tous les cas de maladie d'Addison et semble à elle seule pouvoir empêcher l'apparition de la crise d'insuffisance surrénale.

VU : *le Doyen,*

ROUSSY.

VU : *le président de la thèse,*

TANON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- HARTMAN. — Increased resistance to cold by cortin (*Soc. exp. Biol.*, 1931, p. 702).
- HARTMAN, BROWNELL, DEAN et MACARTHUR. — *Amer. Journal of Physiology*, 1928, p. 639.
- HARTMANN, AARON et CULP. Use of cortin in Addison's disease (*Endocrinology*, 1930, p. 430).
- HARTMANN et THORN. — The effect of cortin in asthenia (*Proceed Soc. exp. Biol. and Med.*, octobre 1931).
- HARTMAN. — Cortin, vital hormone of adrenal cortex (*Endocrinology*, 1930, p. 229).
- HOWEL. — *Lancet*, 1934, p. 1116.
- HASTINGS et COMPÈRE. — Effect of bilateral suprarenalectomy on certain constituents of the blood of dogs (*Proceed Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1931, p. 376).
- KINCOV, ZILLESSEN and ROWNTREE. — *Endocrinology*, 1934, p. 361.
- JAFFÉ. — *Journ. of Exper. Med.*, 1927, p. 585.
- KINTNER et LUMBURNER. — Treatment of case of Addison's disease with cortical hormone of Swingle et Pfiffner (*Minnesota Medical*, mai 1931).
- KENDALL, MASON, McKENSIE, MYERS et KOLSCHE. — Isolation of crystalline forme of the cortical hormone of the suprarenals (*Proceedings-Staff eeting Mayo Clinic*, 1934, p. 245).
- LISSER, TAYLOR et LEET. — The adrenal cortical therapy of Addison's disease in clinical practice.
- LOEPER, DECOURT, GARCIN. — La fonction soufrée de la surrénale (*Presse médicale*, 25 sept. 1926).

- LOEPER, DECOURT, TONNET. — Augmentation notable de la thiémie après surrénalectomie (*Soc. Biol.*, 1926, p. 332).
- LOEPER, DECOURT, LESURE. — Accumulation du soufre dans la peau après surrénalectomie (*Soc. Biol.*, 1928, p. 24).
- LOEB, ATCHLEY, BENEDICT et LELAND. — *Journal of experim. Medecine*, 1933, p. 775.
- LÉOBARDY et LABESSE. — Le traitement de la maladie d'Addison par la cystéine (*Presse Médicale*, 1934).
- LISSEY, TAYLOR and LEET. — *Endocrinology*, t. XVIII, 1934, p. 333.
- MARANON, COLLAZO, BARBIERO et TORRÉS. — *Arch. de Méd.*, t. XXVII, 1934.
- MARANON, COLLAZO et ZIMENA. — Traitement de la maladie d'Addison par le sel commun (*Presse Méd.*, 1935, p. 507).
- MOURON. — Les fondements scientifiques de l'opothérapie surrénale corticale (*Presse Méd.*, 1928, p. 1379).
- RIVOIRE. — *Presse Médicale*, 13 juillet 1934.
- RIVOIRE. — Acquisition nouvelle de l'endocrinologie, 1935.
- RIVOIRE, BOISSEAU, DESTREES et LYGI. — Le traitement de la maladie d'Addison (*Bull. et Mém. Soc. de Méd. de Nice*, avril 1935).
- SWINGLE et PFIFFNER. — Studies on the adrenal cortex (*Amer. Journ. of Physiology*, 1931, p. 152).
- ZWENER et SULLIVAN. — Blood Chemical Test for adrenal cortex extract (*Soc. exp. Biol. and Méd.*, 1931, p. 723).
- ZWEMER. — An adrenal cortex extract (*Endocrinology*, sept. 1931).
- AUB, FORMAN et BRIGHT. — *American Journal of Physiology*, 1921, p. 293.
- BAUMANN et KURLAND. — Biochemical studies on adrenal insufficiency (*Journal of biological chemistry*, 1921, p. 281).
- BINET et WELLER. — Sur la physiologie des capsules surrénales, (*Paris Médical*, 1933, p. 31).
- BINET (Léon). — Capsules surrénales et métabolisme du soufre (*Presse Médicale*, 1928, p. 1239).
- BINET (Léon) et AGIROUD. — Glandes surrénales et glutathion (*Soc. Biologie*, 1928, p. 434).
- BÉNARD et THOYER. — *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1934, p. 1069.

- BALL et LANSBURY. — Treatment of case of Addison's disease with cortical hormone of Swingle et Pfiffner (*Canadian Medical Association*, mai 1931).
- BERNON. — A propos de deux cas de maladie d'Addison (*Gazette Médicale de France*, 1934, p. 399).
- BLANCHETIÈRE, BINET, ARNAUDET. — Le rôle des surrénales dans le métabolisme du glutathion (*Journal de Physiologie et de Patho. générale*, 1930, p. 816).
- BLANCHETIÈRE, BINET, ARNAUDET. — Synthèse du glutathion dans la glande surrénale (*Soc. de Biologie*, 3 mai 1930).
- BRITTON et SILVETTE. — Further experiments on cortical adrenal extract. (*Science*, 1931, p. 441).
- COREY et BRITTON. — Effects on the gonads of cortical adrenal extract. (*Science*, 1931, p. 441).
- CAROLI. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 8 nov. 1935.
- COLLIP et ANDERSON. — Antithyreotropic principle of anterior pituitary (*The Lancet*, n° 76, 13 janvier 1934).
- CANTOR et SCOTT. — Treatment of Addison's disease with an extract of the adrenal gland (*Endocrinology*, 1934, p. 341).
- DAVIS et HASTINGS. — Effects of suprarenalectomy on muscle, tissues, respiration (*Science*, 1931).
- GAMBLE and ROSS. — *American Journ. Dis. Child.*, 1923, p. 470.
- GENNES (L. de). — L'Hormone cortico-surrénale dans la mal. Addison (*Soc. Méd. Hôp.*, 22 nov. 1935).

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 8-12-1936.
